

論文内容要旨

論文題名 The effect of bronchoconstriction by methacholine inhalation in a murine model of asthma (喘息モデルマウスにおけるメサコリン吸入による反復的気管支収縮の影響)

掲載雑誌名 International Archives of Allergy and Immunology (2020 年掲載予定)

専攻名 内科系内科学 (呼吸器アレルギー内科学分野) 宮田 祐人

内容要旨

喘息の病態は様々な炎症性サイトカインが放出されることにより起こる好酸球性炎症や杯細胞の過形成、気道過敏性の亢進、気道平滑筋の肥厚から形成されるアレルギー性の気道炎症が主体となっている。近年、気管支収縮が気道リモデリングを引き起こし、喘息におけるアレルギー性の気道炎症を誘発することが報告されている。しかし、気管支収縮によるメカニカルストレスが気道炎症やリモデリングを誘発する機序ははっきりしない。今回我々は卵白アルブミン (OVA) 誘導性喘息モデルマウスに対してコリン作動薬であるメサコリンの吸入により誘発された気管支収縮の影響を調査した。まず Balb/c 雌マウスに対して 1 日目、7 日目に OVA を腹腔内投与し、22 日目から週 3 回、計 4 週間 OVA を点鼻にて投与した。その後、46 日目よりネブライザーでメサコリンを 1 日に 2 回、7 日間吸入させ、最後のメサコリンの吸入の 24 時間後 (53 日目) に気管支肺胞洗浄液 (BALF) と肺組織を採取した。また、メサコリンに加えて気管支拡張薬として β_2 刺激薬であるサルブタモールを吸入させ、メサコリン投与群と同様に BALF と肺組織を採取した。BALF は総細胞数および細胞分画について分析し、肺組織は PAS 染色で杯細胞の過形成、 α -SMA 染色で平滑筋の肥厚、マッソントリクローム染色で肺の線維化についてそれぞれ分析した。また定量 PCR にて肺組織における各種サイトカインや増殖因子の発現も分析した。結果は OVA による感作および曝露は、杯細胞の過形成とともに BALF の全細胞、マクロファージ、および好酸球の発生を誘発し、気道平滑筋の肥厚を増加させた。最後の OVA 曝露の 7 日後、メサコリンの吸入を行わなかったマウスは気道炎症の減少を認めた。一方、メサコリン吸入を行ったマウスでは BALF の総細胞数、マクロファージ、および好酸球数は維持されており、杯細胞の過形成の割合と気道平滑筋の肥厚もメサコリンによって維持されていた。また、メサコリンとサルブタモールを同時に吸入させた群ではメサコリン単独群と比較して総細胞数や BALF の細胞分画における好酸球の割合が有意に低下しておりメサコリンの薬理学的作用ではなく気管収縮作用により気道炎症の亢進が起こっていることが示唆された。さらに、メサコリンの吸入は、トランスフォーミング増殖因子 (TGF)- β の発現を誘導し、肺組織における発現が確認できた。この結果から TGF- β の産生がメサコリンによる気管支収縮によって引き起こされる気道リモデリングの誘導に関与していることが示唆された。結論としてメサコリン吸入による気管支収縮の反復により、アレルギー性の気道炎症および気道リモデリングが誘発されることが示された。